

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-53567

(P2002-53567A)

(43) 公開日 平成14年2月19日 (2002.2.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト* (参考)
C 0 7 D 277/56		C 0 7 D 277/56	4 C 0 3 3
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0 4 H 0 3 9

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2000-242224(P2000-242224)

(22) 出願日 平成12年8月10日 (2000.8.10)

(71) 出願人 000195661

住友精化株式会社

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

(72) 発明者 林坂 徳之

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住

友精化株式会社精密化学品研究所内

(72) 発明者 飯田 幸生

兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1 住

友精化株式会社精密化学品研究所内

Fターム(参考) 4C033 AC10 AC18

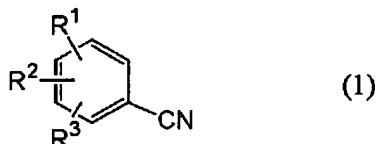
4H039 CA42 CG20

(54) 【発明の名称】 2-フェニルチアゾール類の製造方法

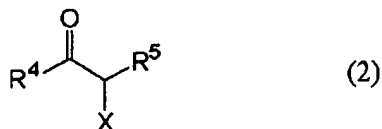
(57) 【要約】

【課題】 工業的に有利な2-フェニルチアゾール類の製造方法を提供すること。

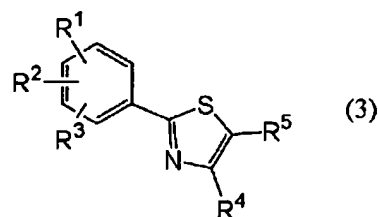
【解決手段】 下記一般式(1)；



(式中、R¹、R²、R³は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のアルキルチオ基を表す。)で表されるベンゾニトリル類と、硫化水素と、下記一般式(2)；

(式中、R⁴は、水素原子または炭素数1～4のアルキ

ル基を表し、R⁵は水素原子、カルバモイル基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルキルカルボニル基、炭素数1～4のモノまたはジ置換のアルキルアミノカルボニル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を、Xはハロゲン原子を表す。)で表されるα-ハロケトン類とを、触媒の存在下に加圧下で反応させることを特徴とする下記一般式(3)；

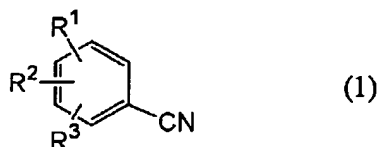


(式中、R¹、R²、R³は、前記一般式(1)と、R⁴、R⁵は、前記一般式(2)と同様である。)で表される2-フェニルチアゾール類の製造方法。

【特許請求の範囲】

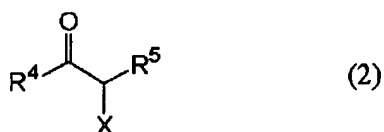
【請求項1】下記一般式(1)；

【化1】



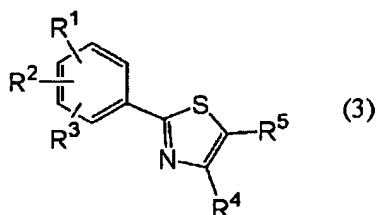
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のアルキルチオ基を表す。)で表されるベンゾニトリル類と、硫化水素と、下記一般式(2)；

【化2】



(式中、 R^4 は、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表し、 R^5 は水素原子、カルバモイル基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルキルカルボニル基、炭素数1～4のモノまたは置換のアルキルアミノカルボニル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を、Xはハロゲン原子を表す。)で表される α -ハロケトン類とを、触媒の存在下に加圧下で反応させることを特徴とする下記一般式(3)；

【化3】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、前記一般式(1)と、 R^4 、 R^5 は、前記一般式(2)と同様である。)で表される2-フェニルチアゾール類の製造方法。

【請求項2】1068.9kPa以下の加圧下で反応させる請求項1に記載の2-フェニルチアゾール類の製造方法。

【請求項3】触媒の使用量が、ベンゾニトリル類に対して0.1～20モル%である請求項1または2に記載の2-フェニルチアゾール類の製造方法。

【請求項4】 α -ハロケトン類が、クロロビルビン酸エチル、プロモビルビン酸エチルまたは2-クロロアセト酢酸エチルである請求項1ないし3いずれか1項に記載の2-フェニルチアゾール類の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、2-フェニルチアゾール類の製造方法に関する。さらに詳しくは、医薬品、農薬等の製造中間体として有用な2-フェニルチアゾール類の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】2-フェニルチアゾール類の製造法としては、 α -ハロケトン類とチオベンズアミド類を反応させる方法等が知られている(新実験化学講座14有機合成と反応[IV] p2192)。ここで、原料となるチオベンズアミド類を製造する方法としては、4-ヒドロキシベンゾニトリルと硫化水素とを反応させる方法(J. Am. Chem. Soc., 94; 9, 3153, (1972))、ベンゾニトリル類と五硫化リンとを反応させる方法(新実験化学講座14有機合成と反応[III] p1828-1829)、ベンゾニトリル類とチオアセトアミドとをポリリン酸中で反応させる方法(特開平11-60552号公報)等が知られている。

【0003】しかしながら、前記の4-ヒドロキシベンゾニトリルと硫化水素とを反応させる方法においては、触媒であるトリエチルアミンを4-ヒドロキシベンゾニトリルに対して53モル%と大量に用いている。したがって、引き続き α -ハロケトン類と反応させる際、トリエチルアミンが α -ハロケトン類と副反応を起こすため、チオベンズアミド類を単離するか、使用したトリエチルアミンを除去する工程が必要となる。また、ベンゾニトリル類と五硫化リンとを反応させる方法やベンゾニトリル類とチオアセトアミドとをポリリン酸中で反応させる方法は、リンを大量に含む廃水が排出されるため、高度な処理が必要となる。したがって、これらの方法は、工業的に有利な製造方法とは言い難い。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、工業的に有利な2-フェニルチアゾール類の製造方法を提供することを目的とする。

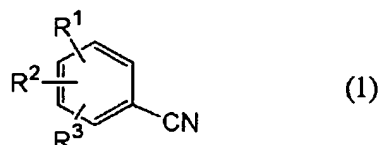
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討の結果、ベンゾニトリル類と硫化水素と α -ハロケトン類とを、触媒の存在下に加圧下で反応させることにより、触媒の使用量が低減でき、かつワンポットで2-フェニルチアゾール類を製造できることを見出し本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は、下記一般式(1)；

【0007】

【化4】



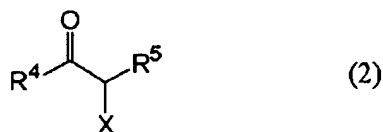
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、それぞれ独立して、水素原

子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のアルキルチオ基を表す。)

【0008】で表されるベンゾニトリル類と、硫化水素と、下記一般式(2)；

【0009】

【化5】

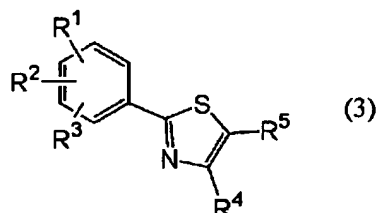


(式中、R⁴は、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表し、R⁵は水素原子、カルバモイル基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルキルカルボニル基、炭素数1～4のモノまたはジ置換のアルキルアミノカルボニル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を、Xはハロゲン原子を表す。)

【0010】で表されるα-ハロケトン類とを、触媒の存在下に加圧下で反応させることを特徴とする下記一般式(3)；

【0011】

【化6】



(式中、R¹、R²、R³は、前記一般式(1)と、R⁴、R⁵は、前記一般式(2)と同様である。)

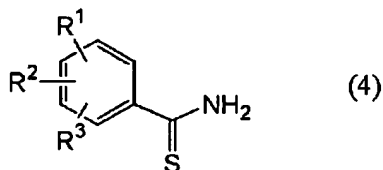
【0012】で表される2-フェニルチアゾール類の製造方法に関する。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明においては、ベンゾニトリル類と硫化水素とα-ハロケトン類とを、触媒の存在下に加圧下で反応させる。この際、ベンゾニトリル類と硫化水素との反応により下記一般式(4)；

【0014】

【化7】



【0015】で表されるチオベンズアミド類が生成するチオアミド化反応がまず起こり、続いて、生成したチオベンズアミド類がα-ハロケトン類と反応して2-フェ

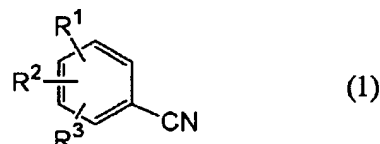
ニルチアゾール類が生成するチアゾール化反応が連続して起こるものと考えられる。したがって、見かけ上、反応が一工程で進行することとなるため、ワンポットで2-フェニルチアゾール類を製造することができる。

【0016】ここで、前記一般式(4)中、R¹、R²、R³は、前記一般式(1)と同様である。

【0017】本発明に用いられるベンゾニトリル類は、下記一般式(1)；

【0018】

【化8】



【0019】で表される化合物である。

【0020】前記一般式(1)中、R¹、R²、R³は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4のアルキルチオ基を表す。

【0021】前記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0022】前記炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

【0023】前記炭素数1～4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。

【0024】前記炭素数1～4のアルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等が挙げられる。

【0025】前記ベンゾニトリル類の具体例としては、ベンゾニトリル、4-クロロベンゾニトリル、2-ブロモベンゾニトリル、4-シアノフェノール、3-メチルベンゾニトリル、4-エチルベンゾニトリル、4-n-プロピルベンゾニトリル、4-n-ブチルベンゾニトリル、4-tert-ブチルベンゾニトリル、4-メトキシベンゾニトリル、4-エトキシベンゾニトリル、4-n-プロポキシベンゾニトリル、4-n-ブトキシベンゾニトリル、4-tert-ブトキシベンゾニトリル、2-メチル-4-プロモベンゾニトリル、2-メトキシ-4-ヒドロキシベンゾニトリル、2-エチル-4-メトキシベンゾニトリル、2-n-プロポキシ-4-クロロベンゾニトリル、2-n-プロピル-4-ニトロベン

ゾニトリル、2-メチルチオ-4-クロロベンゾニトリル、2-メチル-4-ブromo-6-ヒドロキシベンゾニトリル、2-メトキシ-4-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾニトリル、2-n-プロピル-4-ニトロ-6-メトキシベンゾニトリル、2-メチルチオ-4-クロロ-6-ヒドロキシベンゾニトリル、2-n-プロポキシ-4-クロロ-6-ブromoベンゾニトリル等が挙げられる。中でも、ベンゾニトリル、4-クロロベンゾニトリル、4-シアノフェノール、4-メトキシベンゾニトリルが好適に用いられる。

【0026】本発明に用いられる硫化水素の使用量は、通常、ベンゾニトリル類に対して1~2倍モル、好ましくは1.1~1.4倍モルである。硫化水素の使用量が1倍モル未満の場合、反応が完結しにくい。また、硫化水素の使用量が2倍モルを超える場合、未反応の硫化水素が多くなり好ましくない。

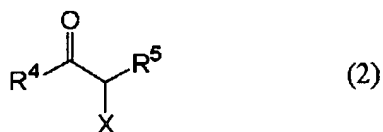
【0027】本発明に用いられる触媒は、特に限定されず、例えば、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン等のアミン類；ピリジン、メチルピリジン、エチルピリジン等のピリジン類が挙げられる。中でも、入手が容易で経済的な観点から、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミンが好適に用いられる。

【0028】前記触媒の使用量は、通常、ベンゾニトリル類に対して0.1~20モル%、好ましくは1.0~10モル%である。触媒の使用量が0.1モル%未満の場合、反応速度が遅くなるおそれがある。また、触媒の使用量が20モル%を超える場合、使用量に見合う効果がなく経済的でない。

【0029】本発明に用いられる α -ハロケトン類は、下記一般式(2)；

【0030】

【化9】



【0031】で表される化合物である。

【0032】前記一般式(2)中、 R^4 は、水素原子または炭素数1~4のアルキル基を表し、 R^5 は水素原子、カルバモイル基、カルボキシル基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルキルカルボニル基、炭素数1~4のモノまたはジ置換のアルキルアミノカルボニル基または炭素数1~4のアルコキシカルボニル基を、Xはハロゲン原子を表す。

【0033】前記炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

【0034】前記炭素数1~4のアルキルカルボニル基としては、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、n-ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、tert-ブチルカルボニル基等が挙げられる。

【0035】前記炭素数1~4のモノまたはジ置換のアルキルアミノカルボニル基としては、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、n-プロピルアミノカルボニル基、ジn-プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、n-ブチルアミノカルボニル基、ジn-ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、ジイソブチルアミノカルボニル基、sec-ブチルアミノカルボニル基、ジsec-ブチルアミノカルボニル基、tert-ブチルアミノカルボニル基、ジtert-ブチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0036】前記炭素数1~4のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

【0037】前記ハロゲン原子の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0038】前記 α -ハロケトン類の具体例としては、2-ブromoアセト酢酸エチル、ブromoビルビン酸エチル、2-ブromoアセト酢酸メチル、ブromoビルビン酸メチル、3-ブromo-2-ブタンオン等の α -ブromoケトン類；2-ヨードアセト酢酸エチル、ヨードビルビン酸エチル、2-ヨードアセト酢酸メチル、ヨードビルビン酸メチル、3-ヨード-2-ブタンオン等の α -ヨードケトン類；2-クロロアセト酢酸エチル、クロロビルビン酸エチル、2-クロロアセト酢酸メチル、2-クロロアセト酢酸エチル、クロロビルビン酸メチル、3-クロロ-2-ブタンオン等の α -クロロケトン類が挙げられる。中でも、安価で入手が容易である観点からクロロビルビン酸エチル、ブromoビルビン酸エチル、2-クロロアセト酢酸エチルが好適に用いられる。

【0039】前記 α -ハロケトン類の使用量は、通常、ベンゾニトリル類に対して1~1.5倍モル、好ましくは1~1.3倍モルである。 α -ハロケトン類の使用量が1倍モル未満の場合、反応が完結しにくい。また、 α -ハロケトン類の使用量が1.5倍モルを超える場合、未反応の α -ハロケトン類が多くなり好ましくない。

【0040】前記反応における圧力は、通常、1068.9kPa以下、好ましくは294.2~980.6

kPa、より好ましくは490.3～980.6kPaの範囲である。前記反応における圧力が1068.9kPaを超えても、特に有利な結果を得ることができず、経済的でない。

【0041】前記反応における温度は、通常、40～110℃、好ましくは40～90℃である。反応温度が40℃未満の場合、反応速度が遅くなるおそれがある。また、反応温度が110℃を越える場合、不純物の生成が多くなるので好ましくない。反応時間は、反応温度により異なるが、通常、3～20時間である。

【0042】前記反応に用いられる溶媒としては、特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、クロロホルム、二塩化エチレン、ジエチルエーテル等の非水溶性有機溶媒；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチルアルコール、メチルアルコール等の水溶性有機溶媒等が挙げられる。中でも、反応後に2-フェニルチアゾール類の単離および触媒、溶媒の回収を容易に行うことができる観点から、トルエン、メチルアルコール、エチルアルコールが好適に用いられる。

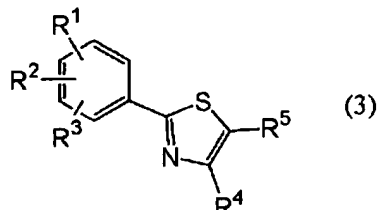
【0043】前記反応溶媒の使用量は、通常、ベンゾニトリル類に対して2～10倍重量を用いるのが好ましい。反応溶媒の使用量が2倍重量未満の場合、反応が円滑に進行しにくくなるおそれがある。また、反応溶媒の使用量が10倍重量を超える場合、容積効率が悪化するばかりか、収率が低下するおそれがある。

【0044】反応終了後、放圧して反応系内から過剰の硫化水素を除去し、次いで、反応液を冷却することにより2-フェニルチアゾール類のハロゲン酸塩が析出する。析出した2-フェニルチアゾール類のハロゲン酸塩をろ過等の方法により単離し、アルカリを添加してハロゲン酸塩を遊離した後、トルエン等の有機溶媒で抽出することにより容易に2-フェニルチアゾール類を単離することができる。

【0045】かくして得られた2-フェニルチアゾール類は、下記一般式(3)；

【0046】

【化10】



【0047】で表される化合物である。

【0048】前記一般式(3)中、R¹、R²、R³は、それぞれ独立して、前記一般式(1)と同様に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基または炭素数1～4の

アルキルチオ基を、またR⁴、R⁵は、前記一般式(2)と同様に、R⁴は、水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表し、R⁵は水素原子、カルバモイル基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルキルカルボニル基、炭素数1～4のモノまたはジ置換のアルキルアミノカルボニル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を、Xはハロゲン原子を表す。

【0049】前記2-フェニルチアゾール類の具体例としては、2-フェニル-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-フェニル-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-フェニル-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-フェニル-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-フェニル-4, 5-ジメチルチアゾール、2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-(4-クロロフェニル)-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-(4-クロロフェニル)-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-(4-クロロフェニル)-4, 5-ジメチルチアゾール、2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-(2-ヒドロキシフェニル)-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-(2-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-(2-ヒドロキシフェニル)-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-(2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチルチアゾール、2-(m-トリル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-(m-トリル)-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-(m-トリル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-(m-トリル)-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-(m-トリル)-4, 5-ジメチルチアゾール、2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-(4-メトキシフェニル)-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-(4-メトキシフェニル)-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-(4-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチルチアゾール、2-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-(2-メチル-4-プロモフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-(2-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-5-チアゾールカルボン酸エチル、2-(2-エチル-4-メトキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-(2-n-プロポキシ-4-クロロフェニル)-5-チアゾールカルボン酸メチル、2-(2-n-プロピル-4-ニトロフェニル)-4, 5-ジメチルチアゾール、2-(2-メチルチオ-4-クロロフェ

ニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル、2 - (2 - メチル - 4 - ブロモ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル、2 - (2 - メトキシ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ニトロフェニル) - 5 - チアゾールカルボン酸エチル、2 - (2 - n - プロピル - 4 - ニトロ - 6 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸メチル、2 - (2 - メチルチオ - 4 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 5 - チアゾールカルボン酸メチル、2 - (2 - n - プロキシ - 4 - クロロ - 6 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル等が挙げられる。

【0050】

【実施例】以下、実施例、比較例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0051】実施例1

攪拌機、温度計およびガス吹き込み管を備えた1 L 容の耐圧反応容器に、ベンゾニトリル51.6 g (0.5モル)、ジエチルアミン3.3 g (0.045モル)、エタノール400 g およびクロロピルビン酸エチル75.3 g (0.5モル) を仕込み、70℃で10時間を要して硫化水素22 g (0.6モル) を吹き込み反応させた。その時の圧力は、784.5~980.6 kPa であった。反応終了後、放圧して反応系内から過剰の硫化水素を除去した。次いで、反応液を5℃まで冷却し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をエタノール100 g で洗浄後、乾燥し、2 - フェニル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル塩酸塩74.2 g (0.275モル) を得た。

【0052】攪拌機を備えた1 L 容の反応容器に得られた2 - フェニル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル塩酸塩74.2 g (0.275モル)、トルエン400 g、10重量%水酸化ナトリウム水溶液140 g (0.35モル) を仕込み、2 - フェニル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル塩酸塩を遊離させた。次いで、分液してトルエン層を得、得られたトルエン層を水50 g で洗浄後、トルエンを留去して2 - フェニル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル67.7 g (0.29モル) を得た。ベンゾニトリルに対する収率は58%であった。

【0053】実施例2

実施例1においてベンゾニトリル51.6 g (0.5モル) の代わりに4 - メチルベンゾニトリル58.6 g (0.5モル) を、ジエチルアミン3.3 g (0.045モル) の代わりにトリメチルアミン2.1 g (0.035モル) を用いた以外は実施例1と同様にして、2 - (p - トリル) - 5 - チアゾールカルボン酸エチル74.2 g (0.3モル) を得た。4 - メチルベンゾニトリルに対する収率は60%であった。

【0054】実施例3

実施例1においてベンゾニトリル51.6 g (0.5モル) の代わりに4 - メトキシベンゾニトリル66.6 g (0.5モル) を、ジエチルアミン3.3 g (0.045モル) の代わりにトリエチルアミン2.5 g (0.025モル) を、クロロピルビン酸エチル75.3 g (0.5モル) の代わりにプロモピルビン酸エチル95.3 (0.5モル) を用いた以外は実施例1と同様にして、2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - チアゾールカルボン酸エチル72.4 g (0.275モル) を得た。4 - メトキシベンゾニトリルに対する収率は55%であった。

【0055】実施例4

攪拌機、温度計およびガス吹き込み管を備えた1 L 容の耐圧反応容器に、4 - シアノフェノール59.6 g (0.5モル)、ジエチルアミン3.3 g (0.045モル)、メタノール400 g および2 - クロロアセト酢酸エチル82.3 g (0.5モル) を仕込み、70℃で10時間を要して硫化水素22 g (0.6モル) を吹き込み反応させた。その時の圧力は、784.5~980.6 kPa であった。反応終了後、放圧して反応系内から過剰の硫化水素を除去した。次いで、反応液を5℃まで冷却し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をエタノール100 g で洗浄後、乾燥し、2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル塩酸塩89.9 g (0.3モル) を得た。

【0056】攪拌機を備えた1 L 容の反応容器に得られた2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル塩酸塩89.9 g (0.3モル)、トルエン400 g、10重量%水酸化ナトリウム水溶液140 g (0.35モル) を仕込み、2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル塩酸塩を遊離させた。次いで、分液してトルエン層を得、得られたトルエン層を水50 g で洗浄後、トルエンを留去して2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル79.0 g (0.3モル) を得た。4 - シアノフェノールに対する収率は60%であった。

【0057】実施例5

実施例4において4 - シアノフェノール59.6 g (0.5モル) の代わりに2 - メチル - 4 - ブロモベンゾニトリル98.0 g (0.5モル) を用いた以外は実施例4と同様にして、2 - (2 - メチル - 4 - ブロモフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾールカルボン酸エチル95.3 g (0.28モル) を得た。2 - メチル - 4 - ブロモベンゾニトリルに対する収率は56%であった。

【0058】実施例6

実施例4において4 - シアノフェノール59.6 g (0.5モル) の代わりに2 - メチル - 4 - ブロモ - 6 - ヒドロキシベンゾニトリル106.0 g (0.5モ

ル)を用いた以外は実施例4と同様にして、2-(2-メチル-4-ブロモ-6-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5-チアゾールカルボン酸エチル96.2g(0.27モル)を得た。2-メチル-4-ブロモ-6-ヒドロキシベンゾニトリルに対する収率は54%であった。

【0059】比較例1

攪拌機、温度計およびガス吹き込み管を備えた1L容の反応容器に、ベンゾニトリル51.6g(0.5モル)、ジエチルアミン3.3g(0.045モル)、エタノール400gおよびクロロピルビン酸エチル75.3g(0.5モル)を仕込み、70℃、常圧の条件下で12時間を要して硫化水素22g(0.6モル)を吹き込み反応させた。反応終了後、反応液を5℃まで冷却し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をエタノール100gで洗浄後、乾燥し、2-フェニル-5-チアゾールカルボン酸エチル塩酸塩27.0g(0.1モル)を得た。

【0060】攪拌機を備えた1L容の反応容器に得られた2-フェニル-5-チアゾールカルボン酸エチル塩酸塩27.0g(0.1モル)、トルエン400g、10重量%水酸化ナトリウム水溶液140g(0.35モル)を仕込み、2-フェニル-5-チアゾールカルボン酸エチル塩酸塩を遊離させた。次いで、分液してトルエン層を得、得られたトルエン層を水50gで洗浄後、トルエンを留去して2-フェニル-5-チアゾールカルボン酸エチル23.3g(0.1モル)を得た。ベンゾニトリルに対する収率は20%であった。

【0061】

【発明の効果】本発明によれば、ベンゾニトリル類と硫化水素と α -ハロケトン類とを、触媒の存在下に加圧下で反応させることにより、ワンポットで2-フェニルチアゾール類を製造することができる。また、加圧下に反応を行うことにより、チオアミド化反応における触媒の使用量が低減できる。

(12) PATENT APPLICATION PUBLICATION GAZETTE (A)

(19) Patent Office of Japan

(11) Patent Publication No.:

2002 - 53567

(P2002 - 53567 A)

(43) Publication Date: 2/19/2002

(51) Int. Cl. ⁵	Classification	F I	Theme Code (Ref.)
C 07 D 277 / 56		C 07 D 277 / 56	4C033
// C 07 B 61 / 00	300	C 07 B 61 / 00	300 4H039

Examination Status: Unclaimed; Number of Claims: 4 OL (7 Total Pages)

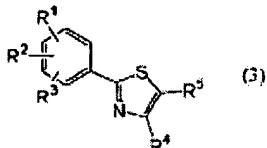
(21) Application No.: 2000 - 242224 (P2000 - 242224)	(71) Applicant: 000195661 Sumitomo Seika Chem. Co., Ltd. 346-1 Miyanishi, Harima-cho, Kako-gun, Hyogo
(22) Application Date: August 10, 2000	(72) Inventor: Tokuyuki Hayashisaka Sumitomo Seika Chem. Co., Ltd. Chemical Goods Research Center 346-1 Miyanishi, Harima-cho, Kako-gun, Hyogo
	(72) Inventor: Yukio Iida Sumitomo Seika Chem. Co., Ltd. Chemical Goods Research Center 346-1 Miyanishi, Harima-cho, Kako-gun, Hyogo
	F Terms (Reference) 4C033 AC10 AC18 4H039 CA42 CG20

(54) [Title of Invention] Method for Producing 2 - Phenyl Thiazole

(57) [Abstract]

[Issue] To provide an industrially useful method for producing 2 - phenyl thiazole.

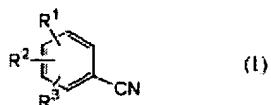
[Means Adopted in Resolution of Issue] A method for producing the 2 - phenyl thiazole represented by formula (3):



(Wherein R¹, R³ [sic] and R³ are the same as set forth in formula (1) and R⁴ and R⁵ are the same as set forth in formula (2).)

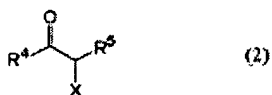
(2)

wherein the benzo nitrile represented by formula (1):



(Wherein R¹, R² and R³ independently represent a hydrogen atom, halogen atom, hydroxyl group, nitro group, alkyl group with a carbon count of 1 to 4, alkoxy group with a carbon count of 1 to 4 or alkyl thio group with a carbon count of 1 to 4.)

hydrogen sulfide, and the α - halo ketone represented by formula (2):



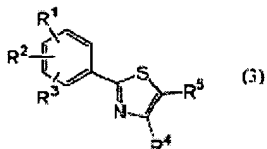
(Wherein R⁴ represents a hydrogen atom or alkyl group with a carbon count of 1 to 4, R⁵ represents a hydrogen atom, carbomoyl group, carboxyl group, alkyl group with a carbon count of 1 to 4, mono- or di-substituted alkyl amino carbonyl group with a carbon count of 1 to 4, or alkoxy carbonyl group with a carbon count of 1 to 4, and X represents a halogen atom.)

are reacted under pressure and in the presence of a catalyst.

[Scope of Patent Claims

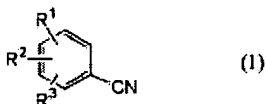
[Claim 1] A method for producing the 2 - phenyl thiazole represented by formula (3):

[Chemical 3]



(Wherein R¹, R³[sic] and R³ are the same as set forth in formula (1) and R⁴ and R⁵ are the same as set forth in formula (2).)
wherein the benzo nitrile represented by formula (1):

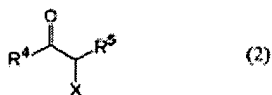
[Chemical 1]



(Wherein R¹, R² and R³ independently represent a hydrogen atom, halogen atom, hydroxyl group, nitro group, alkyl group with a carbon count of 1 to 4, alkoxy group with a carbon count of 1 to 4 or alkyl thio group with a carbon count of 1 to 4.)

hydrogen sulfide, and the α - halo ketone represented by formula (2):

[Chemical 2]



(Wherein R^4 represents a hydrogen atom or alkyl group with a carbon count of 1 to 4, R^5 represents a hydrogen atom, carbomoyl group, carboxyl group, alkyl group with a carbon count of 1 to 4, mono- or di-substituted alkyl amino carbonyl group with a carbon count of 1 to 4, or alkoxy carbonyl group with a carbon count of 1 to 4, and X represents a halogen atom.)

are reacted under pressure and in the presence of a catalyst.

[Claim 2] The method for producing 2 - phenyl thiazole set forth in Claim 1 wherein the reaction takes place under pressure of no more than 1068.9 kPa.

[Claim 3] The method for producing 2 - phenyl thiazole set forth in Claim 1 or Claim 2 wherein the amount of catalyst used is between 0.1 and 20 mol % of the benzo nitrile.

[Claim 4] The method for producing 2 - phenyl thiazole set forth in any of Claims 1 through 3, wherein the α - halo ketone is chloro pyruvate ethyl, bromo pyruvate ethyl, or 2 - chloro aceto acetate ethyl.

[Detailed Description of Invention]

[0001] The present invention is related to a method for producing 2 - phenyl thiazole. More precisely, the present invention is related to a method for producing 2 - phenyl thiazole that is useful as an intermediate in the production of medical and agricultural agents and the like.

[0002]

[Prior Art] Examples of prior art methods for producing 2 - phenyl thiazole include a method which reacts an α - halo ketone with a thio benzamide (New Courses in Experimental Chemistry 14, Reactions with Organic Compositions [IV], p. 2192). Known methods for producing the source thio benzamide include a method that reacts 4 - hydroxy benzo nitrile with hydrogen sulfide (J. Am. Chem. Soc., 94: 9, p. 3153), a method that reacts benzo nitrile with phosphorus pentasulfide (New Courses in Experimental Chemistry 14, Reactions with Organic Compositions [III], pp. 1828 - 1829), a method that reacts benzo nitrile with a thio aceto amide in polyphosphoric acid (Unexamined Patent Application Publication No. 11-60552), and the like.

[0003] Nonetheless, the foregoing method that reacts 4 - hydroxy benzo nitrile with hydrogen sulfide uses a large volume of the catalyst triethyl amine at 53 mol % of the 4 - hydroxy benzo nitrile. As such, when the next reaction is conducted with α - halo ketone, a side reaction occurs between the triethyl amine and the α - halo ketone, thereby requiring the isolation of the thio benzamide or the removal of the triethyl amine. In addition, the method that reacts benzo nitrile with phosphorus pentasulfide and the method that reacts benzo nitrile with thio aceto amide in polyphosphoric acid both emit waste water that contains a large amount of phosphate, thereby requiring a high level of processing. As such, these methods are not industrially useful production methods.

[0004]

[Issue Addressed by Invention] The purpose of the present invention is to provide an industrially useful method for producing 2 - phenyl thiazole.

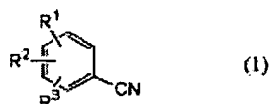
[0005]

[Means Adopted to Address Issue] The inventors of the present invention, as the result of extensive research in to the resolution of the foregoing issue, discovered that they could produce 2 - phenyl thiazole in a single step and could reduce the amount of catalyst used in the reaction by reacting a benzo nitrile, hydrogen sulfide and α - halo ketone under pressure and in the presence of a catalyst.

[0006] Namely, the present invention is a method that reacts the benzo nitrile of following formula (1):

[0007]

[Chemical 4]



(Wherein R^1 , R^2 and R^3 independently represent a hydrogen atom, halogen atom, hydroxyl group, nitro group, alkyl group with a carbon count of 1 to 4, alkoxy group with a carbon count of 1 to 4 or alkyl thio group with a carbon count of 1 to 4.)

[0008] a hydrogen sulfide, and the α - halo ketone represented by formula (2):

[0009]

[Chemical 5]

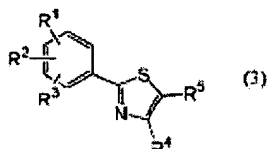


(Wherein R^4 represents a hydrogen atom or alkyl group with a carbon count of 1 to 4, R^5 represents a hydrogen atom, carbomoyl group, carboxyl group, alkyl group with a carbon count of 1 to 4, mono- or di-substituted alkyl amino carbonyl group with a carbon count of 1 to 4, or alkoxy carbonyl group with a carbon count of 1 to 4, and X represents a halogen atom.)

[0010] under pressure and in the presence of a catalyst to produce the compound represented by formula (3):

[0011]

[Chemical 6]



(Wherein R^1 , R^3 [sic] and R^3 are the same as set forth in formula (1) and R^4 and R^5 are the same as set forth in formula (2).)

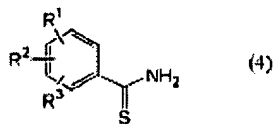
[0012] to produce a 2 - phenyl thiazole.

[0013]

[Practical Embodiments of Invention] Under the present invention, benzo nitrile, hydrogen sulfide and α - halo ketone are reacted under pressure and in the presence of a catalyst. The reaction between the benzo nitrile and the hydrogen sulfide first produces the compound represented in formula (4):

[0014]

[Chemical 7]



[0015] a thio benzamide, and this resulting thio benzamide then reacts with the α - halo ketone to produce the 2 - phenyl thiazole. Accordingly, the reaction apparently advances as a single process, thereby enabling the production of 2 - phenyl thiazole in a single step.

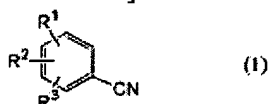
[0016] Here, R^1 , R^2 and R^3 contained in foregoing formula (4) are the same as contained in foregoing formula (1).

[0017] The benzo nitrile used in the present invention is:

Formula (1)

[0018]

[Chemical 8]



[0019] the substance shown in the foregoing formula.

[0020] In the foregoing formula, R^1 , R^2 and R^3 independently represent a hydrogen atom, halogen atom, hydroxyl group, nitro group, alkyl group with a carbon count of 1 to 4, alkoxy group with a carbon count of 1 to 4 or alkyl thio group with a carbon count of 1 to 4.

[0021] The foregoing halogen atom may be a fluoride atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom, or the like.

[0022] The foregoing alkyl group with a carbon count of 1 to 4 may be a methyl group, ethyl group, n - propyl group, isopropyl group, n - butyl group, isobutyl group, sec - butyl group, tert - butyl group, or the like.

[0023] The foregoing alkoxy group with a carbon count of 1 to 4 may be a methoxy group, ethoxy group, n - propoxy group, isopropoxy group, n-butoxy group, isobutoxy group, sec - butoxy group, tert - butoxy group, or the like.

[0024] The foregoing alkyl thio group with a carbon count of 1 to 4 may be a methyl thio group, ethyl thio group, n - propyl thio group, isopropyl thio group, n - butyl thio group, isobutyl thio group, sec - butyl thio group, tert - butyl thio group, or the like.

[0025] Specific examples of the foregoing benzo nitrile include benzo nitrile, 4 - chloro benzo nitrile, 2 - bromo benzo nitrile, 4 - cyano phenol, 3 - methyl benzo nitrile, 4 - ethyl benzo nitrile, 4 - n - propyl benzo nitrile, 4 - n - butyl benzo nitrile, 4 - tert - butyl benzo nitrile, 4 - methoxy benzo nitrile, 4 - ethoxy benzo nitrile, 4 - n - propoxy benzo nitrile, 4 - n - butoxy benzo nitrile, 4 - tert - butoxy benzo nitrile, 2 - methyl - 4 - bromo benzo nitrile, 2 - methoxy - 4 - hydroxy benzo nitrile, 2 - ethyl - 4 - methoxy benzo nitrile, 2 - n - propoxy - 4 - chloro benzo nitrile, 2 - n - propyl - 4 - nitro benzo nitrile, 2 - methyl thio - 4 - chloro benzo nitrile, 2 - methyl - 4 - bromo - 6 - hydroxy benzo nitrile, 2 - methoxy - 4 - hydroxy - 6 - nitro benzo nitrile, 2 - n - propyl - 4 - nitro - 6 - methoxy benzo nitrile, 2 - methyl thio - 4 - chloro - 6 - hydroxy benzo nitrile, 2 - n - propoxy - 4 - chloro - 6 - bromo benzo nitrile, or the like. From among these, benzo

nitrile, 4 - chloro benzo nitrile, 4 - cyano phenol and 4 - methoxy benzo nitrile are preferred.

[0026] The volume of hydrogen sulfide used in the present invention is usually 1 to 2 times the mol of the benzo nitrile, with a range of 1.1 to 1.4 times mol preferable. If less than 1 times the mol is used therein, the reaction becomes difficult to complete. In addition, if the volume of hydrogen sulfide exceeds twice the mol, there is an undesired increase in the amount of non-reacted hydrogen sulfide.

[0027] The type of catalyst used in the present invention is not specifically limited and may include, for example, amines such as dimethyl amine, diethyl amine, trimethyl amine, triethyl amine, or the like, and pyridines such as pyridine, methyl pyridine, ethyl pyridine, or the like. From among these, based on ease of use and economics, diethyl amine, trimethyl amine and triethyl amine are preferred.

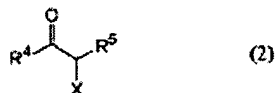
[0028] The volume of catalyst used is normally between 0.1 and 20 mol % the benzo nitrile, with a range of between 1.0 and 10 mol % preferred. If less than 0.1 mol % of catalyst is used, the reaction speed may slow down. In addition, it is uneconomical to use any amount of catalyst in excess of 20 mol % since the effect does not match the volume used.

[0029] The α - halo ketone used in the present invention is:

Formula (2)

[0030]

[Chemical 9]



[0031] the substance shown in the foregoing formula.

[0032] In foregoing formula (2), R^4 represents a hydrogen atom or alkyl group with a carbon count of 1 to 4, R^5 represents a hydrogen atom, carbomoyl group, carboxyl group, alkyl group with a carbon count of 1 to 4, mono- or di-substituted alkyl amino carbonyl group with a carbon count of 1 to 4, or alkoxy carbonyl group with a carbon count of 1 to 4, and X represents a halogen atom.

[0033] The foregoing alkyl group with a carbon count of 1 to 4 may be a methyl group, ethyl group, n - propyl group, isopropyl group, n - butyl group, isobutyl group, sec - butyl group, tert - butyl group, or the like.

[0034] The foregoing alkyl carbonyl group with a carbon count of 1 to 4 may be a methyl carbonyl group, ethyl carbonyl group, n - propyl carbonyl group, isopropyl carbonyl group, n - butyl carbonyl group, isobutyl carbonyl group, sec - butyl carbonyl group, tert - butyl carbonyl group, or the like.

[0035] The foregoing mono- or di-substituted alkyl amino carbonyl group with a carbon count of 1 to 4 may be a methyl amino carbonyl group, dimethyl amino carbonyl group, ethyl amino carbonyl group, diethyl amino carbonyl group, n - propyl amino carbonyl group, di - n - propyl amino carbonyl group, isopropyl amino carbonyl group, di-isopropyl amino carbonyl group, n - butyl amino carbonyl group, di - n - butyl amino carbonyl group, isobutyl amino carbonyl group, di-isobutyl amino carbonyl group, sec - butyl amino carbonyl group, di - sec - butyl amino carbonyl group, tert - butyl amino carbonyl group, di - tert - butyl amino carbonyl group, or the like.

[0036] The foregoing alkoxy carbonyl group with a carbon count of 1 to 4 may be a methoxy carbonyl group, ethoxy carbonyl group, n - propoxy carbonyl group,

isopropoxy carbonyl group, n-butoxy carbonyl group, isobutoxy carbonyl group, sec-butoxy carbonyl group, tert-butoxy carbonyl group, or the like.

[0037] Specific examples of the foregoing halogen atom include a fluoride atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom, or the like.

[0038] Specific examples of the foregoing α -halo ketone include: α -bromo ketones such as 2-bromo aceto acetate ethyl, bromo pyruvate ethyl, 2-bromo aceto acetate methyl, bromo pyruvate methyl, 3-bromo-2-butanone, or the like; α -bromo ketones such as 2-iodo aceto acetate ethyl, iodo pyruvate ethyl, 2-iodo aceto acetate methyl, iodo pyruvate methyl, 3-iodo-2-butanone, or the like; and α -chloro ketones such as 2-chloro aceto acetate ethyl, chloro pyruvate ethyl, 2-chloro aceto acetate methyl, 2-chloro aceto acetate ethyl [sic], chloro pyruvate methyl, 3-chloro-2-butanone, or the like. From among these, based on cost and ease of use, chloro pyruvate ethyl, bromo pyruvate ethyl, and 2-chloro aceto acetate ethyl are preferred.

[0039] The volume of α -halo ketone used is usually 1 to 1.5 times the mol of the benzo nitrile, with a range of 1 to 1.3 times mol preferable. If less than 1 times the mol is used, the reaction is difficult to complete, and, if the volume of α -halo ketone exceeds 1.5 times the mol there is an undesired increase in the amount of non-reacted α -halo ketone.

[0040] The pressure in the foregoing reaction is usually less than 1068.9 kPa, with a range of 294.2 to 980.6 kPa preferred, and a range of 490.3 to 980.6 kPa even more preferred. There is no economic advantage when the foregoing pressure exceeds 1068.9 kPa, since there is no particularly beneficial effect therefrom.

[0041] The temperature in the foregoing reaction is normally between 40 and 110 °C, with a range of 40 to 90 °C preferred. The reaction speed suffers when the temperature is less than 40 °C, while impurities are produced when the reaction temperature exceeds 110 °C. The reaction time varies in accordance with the reaction temperature, but is normally between 3 and 20 hours.

[0042] The type of solvent used in the present invention is not specifically limited and may include, for example: non-water soluble organic solvents such as benzene, toluene, xylene, mono chloro benzene, o-dichloro benzene, chloroform, ethylene dichloride, diethyl ether, or the like; and water soluble organic solvents such as dioxane, tetra hydro furan, acetone, dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide, ethyl alcohol, methyl alcohol, or the like. From among these, based on the ease of isolating 2-phenyl thiazole, and the ease of recovering the catalyst and solvent, toluene, methyl alcohol, and ethyl alcohol are preferred.

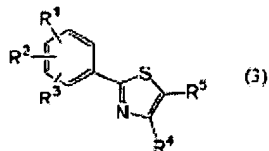
[0043] The volume of the foregoing solvent used in the reaction is preferably 2 to 10 times the mol of the benzo nitrile. If less than 2 times the mol is used, the reaction is difficult to complete in an efficient manner. In addition, if the volume of the reaction solvent exceeds 10 times the mol, a deterioration in volume efficiency reduces the yield rate.

[0044] After the reaction is completed, the pressure is released, the excess hydrogen sulfide is removed from the reaction series, and the liquid reactant is then cooled to separate the halogenate of 2-phenyl thiazole. The separated halogenate of 2-phenyl thiazole is isolated by filtration or other method, alkali is added thereto to free the halogenate, and the 2-phenyl thiazole may be simply isolated through extraction using an organic solvent such as toluene or the like.

[0045] The resulting 2-phenyl thiazole is:

Formula (3)

[Chemical 10]



[0047] the substance shown in the foregoing formula.

[0048] In foregoing formula (3) R^1 , R^2 and R^3 are the same as contained in foregoing formula (1), a hydrogen atom, halogen atom, hydroxyl group, nitro group, alkyl group with a carbon count of 1 to 4, alkoxy group with a carbon count of 1 to 4 or alkyl thio group with a carbon count of 1 to 4, and R^4 and R^5 are the same as in formula (2), with R^4 representing a hydrogen atom or alkyl group with a carbon count of 1 to 4, and R^5 representing a hydrogen atom, carbomoyl group, carboxyl group, alkyl group with a carbon count of 1 to 4, mono- or di-substituted alkyl amino carbonyl group with a carbon count of 1 to 4, or alkoxy carbonyl group with a carbon count of 1 to 4, and X represents a halogen atom.

[0049] Specific examples of the 2 - phenyl thiazole include 2 - phenyl - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - phenyl - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - phenyl - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - phenyl - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - phenyl - 4, 5 - dimethyl thiazole, 2 - (4 - chloro phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (4 - chloro phenyl) - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (4 - chloro phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (4 - chloro phenyl) - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (4 - chloro phenyl) - 4, 5 - dimethyl thiazole, 2 - (2 - hydroxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (2 - hydroxy phenyl) - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (2 - hydroxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (2 - hydroxy phenyl) - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (2 - hydroxy phenyl) - 4, 5 - dimethyl thiazole, 2 - (m - tolyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (m - tolyl) - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (m - tolyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (m - tolyl) - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (4 - methoxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (4 - methoxy phenyl) - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (4 - methoxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (4 - methoxy phenyl) - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (4 - methoxy phenyl) - 5 - dimethyl thiazole, 2 - (4 - hydroxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (2 - methyl - 4 - bromo phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (2 - methoxy - 4 - hydroxy phenyl) - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (2 - ethyl - 4 - methoxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (2 - n - propoxy - 4 - chloro phenyl) - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (2 - n - propyl - 4 - nitro phenyl) - 4, 5 - dimethyl thiazole, 2 - (2 - methyl thio - 4 - chloro phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (2 - methyl - 4 - bromo - 6 - hydroxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (2 - methoxy - 4 - hydroxy - 6 - nitro phenyl) - 5 - thiazole carbonate ethyl, 2 - (2 - n - propyl - 4 - nitro - 6 - methoxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (2 - methyl thio - 4 - chloro - 6 - hydroxy phenyl) - 5 - thiazole carbonate methyl, 2 - (2 - n - propoxy - 4 - chloro - 6 - bromo phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl, and the like.

[0050]

[Example Embodiments] Hereunder we shall discuss the present invention in greater detail using example embodiments and comparison examples, but in no way is the present invention limited to the following example embodiments.

[0051] Example Embodiment 1

51.6 g (0.5 mol) of benzene nitrile, 3.3 g (0.045 mol) of diethyl amine, 400 g of ethanol and 75.3 g (0.5 mol) of chloro pyruvate ethyl are placed in a 1 L pressure resistant reaction vessel equipped with a stirring device, thermometer and gas blowing tube, and 22 g (0.6 mol) of hydrogen sulfide is blown therein to cause a reaction at 70 °C for a period of 10 hours. The pressure during that time is between 784.5 and 980.6 kPa. After the reaction is completed, the pressure is released and the excess hydrogen sulfide is removed from the reaction series. Next, the liquid reactant is cooled to 5 °C, and the separated crystals are filtered out. The resulting crystals are rinsed in 100 g of ethanol and desiccated to produce 75.4 g (0.275 mol) of 2 - phenyl thiazole carbonate ethyl hydrochloride.

[0052] 75.4 g (0.275 mol) of the resulting 2 - phenyl thiazole carbonate ethyl hydrochloride, 400 g of toluene, and 140 g (0.35 mol) of a 10% by weight sodium hydroxide solution are placed in a 1 L reaction vessel equipped with a stirring device, and the 2 - phenyl - 5 - thiazole carbonate ethyl hydrochloride is released. Next, a separate toluene layer is produced, the resulting toluene layer is rinsed in 50 g of water, and the toluene is removed to produce 67.7 g (0.29 mol) 2 - phenyl - 5 - thiazole carbonate ethyl. The rate of yield to benzo nitrile is 58%.

[0053] Example Embodiment 2

The same methods applied under Example Embodiment 1, save for the substitution of 51.6 g (0.5 mol) of benzo nitrile with 58.6 g (0.5 mol) of 4 - methyl benzo nitrile and the substitution of 3.3 g (0.045 mol) diethyl amine with 2.1 g (0.035 mol) of trimethyl amine, are used to produce 74.2 g (0.3 mol) of 2 - (p - tolyl) - 5 - thiazole carbonate ethyl. The rate of yield to 4 - methyl benzo nitrile is 60%.

[0054] Example Embodiment 3

The same methods applied under Example Embodiment 1, save for the substitution of 51.6 g (0.5 mol) of benzo nitrile with 66.6 g (0.5 mol) of 4 - methoxy benzo nitrile, the substitution of 3.3 g (0.045 mol) diethyl amine with 2.5 g (0.045 mol) of triethyl amine, and the substitution of 75.3 g (0.5 mol) of chloro pyruvate ethyl with 95.3 (0.5 mol) of bromo pyruvate ethyl, are used to produce 72.4 g (0.275 mol) of 2 - (4 - methoxy benzo nitrile) - 5 - thiazole carbonate ethyl. The rate of yield to 4 - methoxy benzo nitrile is 55%.

[0055] Example Embodiment 4

59.6 g (0.5 mol) of 4 - cyano phenol, 3.3 g (0.045 mol) of diethyl amine, 400 g of methanol, and 82.3 g (0.5 mol) of 2 - chloro aceto acetate ethyl are placed in a 1 L pressure resistant reaction vessel equipped with a stirring device, thermometer and gas blowing tube, and 22 g (0.6 mol) of hydrogen sulfide is blown therein to cause a reaction at 70 °C for a period of 10 hours. The pressure during that time is between 784.5 and 980.6 pKa. After the reaction is completed, the pressure is released and the excess hydrogen sulfide is removed from the reaction series. Next, the reactant is cooled to 5 °C, and the separated crystals are filtered out. The resulting crystals are rinsed in 100 g of ethanol and desiccated to produce 89.9 g (0.3 mol) of 2 - (4 - hydroxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl hydrochloride.

[0056] 89.9 g (0.3 mol) of the resulting 2 - (4 - hydroxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl hydrochloride, 400 g of toluene, and 140 g (0.35 mol) of a 10% by weight sodium hydroxide solution are placed in a 1 L reaction vessel equipped with a stirring device, and the 2 - (4 - hydroxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl hydrochloride is released. Next, a separate toluene layer is produced, the resulting toluene layer is rinsed in 50 g of water, and the toluene is removed to produce 79.0 g (0.3 mol) of 2 - (4 - hydroxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl. The rate of yield to 4 - cyano phenol is 60%.

[0057] Example Embodiment 5

The same methods applied under Example Embodiment 4, save for the substitution of 59.6 g (0.5 mol) of 4 - cyano phenol with 98.0 g (0.5 mol) of 2 - methyl - 4 - bromo benzo nitrile, are used to produce 95.3 g (0.28 mol) of 2 - (2 - methyl - 4 - bromo phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl. The rate of yield to 2 - methyl 4 - bromo benzo nitrile is 56%.

[0058] Example Embodiment 6

The same methods applied under Example Embodiment 4, save for the substitution of 59.6 g (0.5 mol) of 4 - cyano phenol with 106.0 g (0.5 mol) of 2 - methyl - 4 - bromo - 6 - hydroxy benzo nitrile, are used to produce 96.2 g (0.27 mol) of 2 - (2 - methyl - 4 - bromo - 6 - hydroxy phenyl) - 4 - methyl - 5 - thiazole carbonate ethyl. The rate of yield to 2 - methyl 4 - bromo - 6 - hydroxy benzo nitrile is 54%.

[0059] Comparison Example 1

51.6 g (0.5 mol) of benzo nitrile, 3.3 g (0.045 mol) of diethyl amine, 400 g of ethanol, and 75.3 g (0.5 mol) of chloro pyruvate ethyl are placed in a 1 L pressure resistant reaction vessel equipped with a stirring device, thermometer and gas blowing tube, and 22 g (0.6 mol) of hydrogen sulfide is blown therein to cause a reaction at 70 °C under normal pressure for a period of 12 hours. After the reaction is completed, the liquid reactant is cooled to 5 °C, and the separated crystals are filtered out. The resulting crystals are rinsed in 100 g of ethanol and desiccated to produce 27.0 g (0.1 mol) of 2 - phenyl - 5 - thiazole carbonate ethyl hydrochloride.

[0060] 27.0 g (0.1 mol) of the resulting 2 - phenyl - 5 - thiazole carbonate ethyl hydrochloride, 400 g of toluene, and 140 g (0.35 mol) of a 10% by weight sodium hydroxide solution are placed in a 1 L reaction vessel equipped with a stirring device, and the 2 - phenyl - 5 - thiazole carbonate ethyl hydrochloride is released. Next, a separate toluene layer is produced, the resulting toluene layer is rinsed in 50 g of water, and the toluene is removed to produce 23.3 g (0.1 mol) of 2 - phenyl - 5 - thiazole carbonate ethyl. The rate of yield to benzo nitrile is 20%.

[0061]

[Effect of Invention] The present invention enables the one-step production of 2 - phenyl thiazole by reacting benzo nitrile, hydrogen sulfide and α - halo ketone under pressure and in the presence of a catalyst. In addition, the present invention enables a reduction in the volume of the catalyst used in the reaction by conducting the reaction under pressure.